

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-155111
(43)Date of publication of application : 15.08.1985

(51)Int.Cl. A61K 9/06
A61K 31/19

(21)Application number : 58-197383 (71)Applicant : HISAMITSU PHARMACEUT CO INC
(22)Date of filing : 20.10.1983 (72)Inventor : NAKAGAWA AKIRA
NAKAO TERUHITO
MIYATA SATORU
YAMAGATA TETSUYA

(54) STABLE PHARMACEUTICAL FOR EXTERNAL USE CONTAINING "KETOPROFEN(R)"

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled pharmaceutical for external use, obtained by incorporating an ultraviolet light absorber and if necessary an antioxidant in a pharmaceutical for the external use containing "Ketoprofen", and capable of specifically and remarkably suppressing the photodecomposition of the "Ketoprofen".

CONSTITUTION: A pharmaceutical for external use obtained by incorporating 0.01W5wt%, preferably 0.1W1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, ultraviolet light absorber and if necessary 0.01W5wt%, preferably 0.05W 1wt%, based on the total amount of the pharmaceutical, antioxidant, e.g. ascorbic acid, stearic acid ester or tocopherol, in a pharmaceutical for the external use, e.g. an ointment, gel, fomentation or aerosol, containing "Ketoprofen". A p-aminobenzoic acid derivative, anthranilic acid derivative, benzophenone derivative, salicylic acid derivative, amino acid based compound, etc. may be used as the ultraviolet light absorber, and the benzophenone derivative is particularly preferred.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑫ 特許公報 (B2)

平5-8169

⑬ Int. Cl. *

A 61 K 9/06
31/19
31/215

識別記号

A B E

庁内整理番号

H
7329-4C
8413-4C
8413-4C

⑭ 公告 平成5年(1993)2月1日

発明の数 2 (全15頁)

⑮ 発明の名称 安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤

⑯ 特 願 昭58-197383

⑯ 公 開 昭60-155111

⑯ 出 願 昭58(1983)10月20日

⑯ 昭60(1985)8月15日

⑰ 発明者 中川 晃 佐賀県鳥栖市藤木町970番地の11

⑰ 発明者 中尾 輝人 佐賀県鳥栖市真木町字宮の前2102-19

⑰ 発明者 宮田 悟 佐賀県鳥栖市西田町103番地

⑰ 発明者 山形 敏哉 佐賀県鳥栖市田代大官町838の4番地

⑯ 出願人 久光製薬株式会社 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

⑯ 代理人 弁理士 伊東辰雄 外1名

審査官 主代 静義

⑮ 参考文献 特開 昭58-105913 (JP, A) 特公 昭56-32292 (JP, B2)

1

2

⑯ 特許請求の範囲

1 ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤。

2 ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に紫外線吸収剤と抗酸化剤の両者を配合することを特徴とする安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤。

3 前記紫外線吸収剤がp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物からなる特許請求の範囲第1項記載または第2項記載のケトプロフェン含有外用経皮製剤。

4 前記紫外線吸収剤がベンゾフェノン誘導体である特許請求の範囲第1項記載または第2項記載のケトプロフェン含有外用経皮製剤。

5 前記ベンゾフェノン誘導体が2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2-

-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-

-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、2,

2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-

ヒドロキシ-5-スルホン酸、4-フェニルベンゾ

フェノン-2-カルボン酸-1-ソクチルエステル、2-ヒドロキシベンゾフェノン、2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノンからなる特許請求の範囲第3項または第4項記載のケトプロフェン含有外用経皮製剤。

発明の詳細な説明

本発明は安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤に係り、特にケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に紫外線吸収剤を配合することを特徴とする安定な外用経皮製剤に関するものである。

更にはこれに加えて必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とする安定な外用経皮製剤に関するものである。

ケトプロフェンは優れた抗炎症作用および鎮痛作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤であり、経口剤、坐剤および注射剤等の製剤形態において慢性関節リウマチ、変形性関節症、外傷ならびに手術後の鎮痛消炎及びその他の各外科領域の炎症性疾患等の治療に汎用されている薬物である。

しかし、前記した製剤形態においては、胃腸、肝、腎障害等の副作用の発現があり、継続的使用には問題を残している。そこで、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤等の外用経皮製

THIS PAGE BLANK (USPTO)

剤の開発研究が検討されているが、製剤自体の安定性及び薬効成分であるケトプロフェンに対する安定性の検討はまだまだ十分なものではなく、満足しうる安定な外用経皮の製剤の完成には至つていないので現状である。

即ち、ケトプロフェンにおいてはその錠剤を日光下に放置しても経時変化は少なく安定であるのに対し、外用経皮の製剤形態では経時変化が激しく非常に不安定であることが明らかである。尚、その原因を本願発明者が検討したところ、ケトプロフェン自体が光に非常に不安定であり、錠剤の形態においては幾層にもコーティングされ、光の影響を受けにくいが、これに対して外用経皮製剤は直接的、又は間接的に光の影響を受けやすい為であろうと考察された。

又、ケトプロフェンはこの光の影響により、3-エチルベンゾフェノン及び3-アセチルベンゾフェノンの二つの副生成物を生じることも明らかとなつた。

処で、この前記二つの副生成物は製剤の安定性、使用感及び着色に対する影響が多大であり、又、皮膚アレルギーの原因の一つに挙げられるものである。そこで本願発明者はケトプロフェン含有外用経皮製剤における上記の欠点を解消すべく鋭意研究を重ね本願発明の安定な外用経皮製剤を完成するに至つたものである。即ち、本願発明の目的は安定なケトプロフェン含有外用経皮製剤を提供することにある。

本願発明はベンゾフェノン誘導体に代表される紫外線吸収剤並びに必要に応じ、抗酸化剤をケトプロフェン含有外用製剤に配合することにより、ケトプロフェンの光分解が特異的且つ顯著に抑制されるという新規知見に基づき完成されたものである。

初、本願発明はケトプロフェンを含有する外用経皮製剤（例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等を含む）に紫外線吸収剤、例えばp-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、桂皮酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物及びその他の紫外線吸収剤等々を配合することを特徴とするものである。

更に詳細には、p-アミノ安息香酸誘導体とし

ては、p-アミノ安息香酸、p-アミノ安息香酸のエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、モノグリセリン等の各種エステル、p-ジメチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミノ等のエステル、
5 p-ジエチルアミノ安息香酸及びエチル又はアミル等のエステル、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシルエステル、等を、又はアントラニル酸誘導体としては、アントラニル酸のエステル誘導体、その中でも特にアントラニル酸メンチルエステル等が挙げられる。サリチル酸誘導体としては、エステル誘導体が好ましく、の中でもサリチル酸のメンチル、ホモメンチル、エチレングリコール、グリセリン、2-エチルヘキシル、トリブチル、ポルニル、フェニル等の各エステル
10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

尚、配合される紫外線吸収剤としてはベンゾフ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

エノン誘導体が特に好ましい。

更に、本願発明はケトプロフェンを含有する外用経皮製剤に前記した紫外線吸収剤に加えて、必要に応じて抗酸化剤を配合することもできるものである。

尚、抗酸化剤としては、例えばアスコルビン酸ステアリン酸エステル、アスコルビン酸ナトリウム、トコフェロール（例えば α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール等のd体、l体、dl体）およびこれらのエステル誘導体、ノルジヒドログアヤレチニ酸、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、tert-ブチルヒドロキノン没食子酸エステル（エチル、プロピル、イソアミル等のエステル）、1-オキソ-3-メチル-4-イソブロビルベンゼン等が挙げられる。前記抗酸化剤は紫外線吸収剤と併用して配合することにより、ケトプロフェンの光分解は一層抑制され、非常に安定な外用経皮製剤が得られるものである。

次に、配合量について述べる。紫外線吸収剤は各外用経皮製剤の全体量100重量%に対して0.01～5重量%、好ましくは0.1～1重量%配合される。又、抗酸化剤は各外用経皮製剤の全体量100重量%に対して0.01～5重量%、好ましくは0.05～1重量%配合される。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェンを有効成分として含有する外用経皮製剤、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、坐剤、リニメント剤、点眼剤、エアゾール剤等に前記した紫外線吸収剤、及び必要に応じ抗酸化剤を配合することを特徴とするもので、これにより前記した本願発明の目的を達することができるものである。

尚、ここで前述の外用経皮製剤の各々について、本願発明の処方例を示す。

まず、軟膏剤について説明する。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものの中より選択されるが、例えば、高級脂肪酸又はそれらのエステル類（例：アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、ロウ類（例：鲸ロウ、ミツロウ、セレシン等）、界面活性剤

（例：ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例：セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例：ジメチルポリシリコサン、メチルフェニルポリシリコサン、グリコールメチルポリシリコサン、シリコーングリコールコポリマー等）、炭化水素類（例：親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、水、吸収促進剤（例：炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジペート、クロタミトン、エイソン®等）、保湿剤（例：グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等）、かぶれ防止剤、その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油等）から選択されることが好ましい。

以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを配合し、更に本願発明の特徴である紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより、本願発明の軟膏剤を得ることができるものである。

次に、軟膏剤の製造例の一つを述べ参考に供する。

高級脂肪酸エステル5～15重量%、界面活性剤25 1～10重量%にケトプロフェン0.1～10重量%、紫外線吸収剤0.01～5重量%又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を室温又は加温下に混合し、ロウ類4～10重量%、炭化水素50～90重量%を加え加温又は加温融解し、50～100°Cに保つ。全成分が透明溶解液となつた後ホモミキサーで均一に混和する。その後、攪拌しながら室温下迄下げるこにより本願発明の軟膏剤が得られる。尚、上記の製造例は一例にすぎず公知又はこれに類似の方法及び処方により製造しうることは言う迄もない。又、各配合物の配合順序等も特に限定されるものでない。（以下、各種製剤の処方例、製造例にこれは共通するものである）

次に、ゲル剤について述べる。ゲル基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えば、低級アルコール（例：エタノール、イソブロピルアルコール等）、水、ゲル化剤（例：カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

シメチルセルロース、アルギン酸プロピレングリコールエステル等)、中和剤(例:トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、水酸化ナトリウム等)、界面活性剤(例:セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、吸収促進剤(例:炭酸プロピレン、ジェチルセバケート、ジイソプロピルアジベート、クロタミトン、エイゾン®等)、かぶれ防止剤、その他の添加物(例:サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油等)が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のクリーム剤を得ることができる。

ここでゲル剤の製造例の一つを示す。

(A)水55重量%以下にゲル化剤0.5~5重量%を加えて膨潤させ、一方(B)ケトプロフェン0.1~10重量%及び紫外線吸収剤0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%を溶解剤に溶解、もしくは懸濁し、更にこれをグリコール類40重量%以下と低級アルコール60重量%以下の混合物に溶解し、次いで(B)を(A)に加えて中和剤を添加し、pHが4~7になるよう調整することにより本願発明のゲル剤が得られる。

次に、クリーム剤について述べる。クリーム基剤は公知あるいは通常使用される各種基剤から選択されるが、例えば高級脂肪酸エステル類(例:ミリスチン酸エステル、バルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等)、低級アルコール(例:エタノール、イソプロパノール等)、炭水化物(例:流動パラフィン、スクワラン等)、多価アルコール(例:プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例:2-ヘキシルデカノール、セタノール、2-オクチルドデカノール等)、乳化剤(例:ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等)、防

腐剤(例:バラオキシ安息香酸エステル)、吸収促進剤(例:炭酸プロピレン、ジェチルセバケート、ジイソプロピルアジベート、クロタミトン、エイゾン®等)、かぶれ防止剤、その他の添加物(例:サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油等)が挙げられる。以上の各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明のクリーム剤を得ることができる。又、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とする為には、上記のクリーム剤にゲル化剤(例:カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等)、及び中和剤(例:ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム等)を加え、pH値4~8、好ましくは5~6.5に調整することにより本願発明のゲル状クリーム剤を得ることができる。

以下、ゲル状クリーム剤の製造例の一つを示す。

(A)ケトプロフェン0.1~10重量%、紫外線吸収剤0.01~5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01~5重量%を高級脂肪酸エステル25重量%以下と低級アルコール40重量%以下の混合物に溶解し、更に防腐剤0.5重量%以下、乳化剤5重量%以下を加える。一方、(B)水にゲル化剤0.5~5重量%を加えて膨潤させ、次いで(B)を(A)に加えてホモミキサーで均一に乳化させ、乳化後中和剤を添加し、pH値を4~8に調整すると本願発明のゲル状クリーム剤が得られる。

次に、湿布剤について述べる。湿布基剤、例えば増粘剤(例:ポリアクリル酸ソーダ、ポリアクリル酸、ポバール、ポリビニルビロリドン、ポリエチレンオキサイド、ポリビニルメタアクリレート等の合成水溶性高分子、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン等の天然物、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸アンモニウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)、湿润剤(例:尿素、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ソルビトール等)、充填剤(例:カオリン、酸化亜鉛、タルク、チタ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ン、ベンナイト、エポキシ樹脂類、有機酸（クエン酸、酒石酸、マレイン酸、無水マレイン酸、コハク酸等）、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等）、水、溶解補助剤（例：炭酸プロピレン、クロタミトン、ジイソプロピルアジペート等）、粘着付与剤（例：ロジン、エステルガム、ポリブテン、ポリアクリル酸エステル等）、かぶれ防止剤（例：塩酸ジフェニヒドラミン、マレイイン酸クロルフェニラミン、グリチルリチン酸、デキサメタゾン、ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド等）、その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ノニル酸ワニリルアミド、チモール、トウガラシエキス、ハツカ油、エイゾン®等）等から選択された各基剤に薬効成分であるケトプロフェンを加え、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合することにより本願発明の湿布剤を得ることができる。

次に、湿布剤の製造例の一つを示す。

(A)ケトプロフェン0.1～10重量%、紫外線吸収剤0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.05～5重量%を溶解補助剤0.5～8重量%と混合溶解し均一なものとする。次に(B)増粘剤5～20重量%、好ましくは10～15重量%を湿润剤5～40重量%、水10～80重量%に混合分散溶解し、充填剤20重量%以下を加え均一な練合物とする。次いで(A)を(B)に加え混合し、均一な練合物を得る。この練合物を通常の方法で支持体上に展延塗布した後、その上に剝離被覆物を貼付することにより本願発明の湿布剤が得られる。尚、支持体には伸縮性又は非伸縮性の布地、不織布、不織紙等から、剝離被覆物はポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニール、ポリエステル、ポエ塩化ビニリデン、シリコン加工紙等から適宜選択される。

次に、貼付剤について述べる。貼付剤用基剤は公知の高分子基剤（例：メタアクリル酸エステル類、アクリルニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等のビニルモノマーとの共重合物であるアクリル系組成物、シリコーン樹脂、ポリイソブレンゴム、ポリイソブレンゴム、天然ゴム、アクリルゴム、ステレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ステレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等）、油脂又は高級脂肪酸（例：アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、バ

ーシツク油、ラツカセイ油、オレイン油、流動バラフィン、ポリブテン等）、粘着付与剤（例：ロジン、ロジン変性マレイン酸、水添ロジンエステル等）、かぶれ防止剤から選択され、当該基剤に5 その他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、dl-カンフル、1-メントール、チモール、ノニル酸ワニリルアミド、トウガラシエキス、ハツカ油、クロタミトン、ペパーミントオイル、エイゾン®等）を必要10 に応じて加え、次に薬効成分であるケトプロフェンを配合し、更に紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を適宜配合し、これを伸縮性又は非伸縮性の支持体（例：ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアクリル、ポリウレタン、レーヨン、木綿、エチレン-酢酸ビニル共重合体、布、不織布、不織紙等）に展延塗布した後、その上に剝離被覆物を貼付することにより本願発明の貼付剤を得ることができる。尚、貼付剤の製造は通常公知の方法に準じて簡単に行なえるものであり、又、配合組成は公知の冷感又は温感貼付薬における薬効成分をケトプロフェン0.1～10重量%に置換し更に紫外線吸収剤0.01～5重量%又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を配合することにより本願発明の貼付剤を得ることができ25 20 25 30 35 40 30 35 40 る。

次に、坐薬について述べる。坐薬用基剤としては、従来公知の坐薬基剤、つまり、親油性基剤、水溶性基剤、乳剤性基剤の中より適宜、選択使用される。

又、必要に応じて配合される添加剤として、局所麻酔薬、殺菌剤、抗ヒスタミン剤、局所收れん剤、サルファ剤、抗生物質、瘡傷治療薬、界面活性剤、ビタミン類、生薬エキス、胆汁酸類、防腐剤、賦形剤、吸収促進剤、アミノ酸等々が用いられる。

尚、坐薬用基剤は例えば、カカオ脂、水素添加ラツカセイ油、水素添加ヤシ油等の合成油脂性基剤、ポリエチレングリコール類、モノレン、ツウイン、ブルロニツク等の水溶性基剤から選択され、当該基剤に薬効成分であるケトプロフェン0.1～10重量%、紫外線吸収剤0.01～5重量%、更に必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%配合することにより、本願発明のケトプロフェン含有坐薬製剤を得ることができる。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

11

次に、リニメント剤について述べる。本願発明のリニメント剤はアルコール類（例：エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の1価のアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール等）10～70重量%、水55重量%以下、脂肪酸エステル（例：アジピン酸、セバチン酸、ミリスチン酸の各種エステル等）60重量%以下、界面活性剤（例：ボリオキシエチレンアルキルエーテル）10重量%以下、に薬効成分であるケトプロフェン0.1～10重量%を加え、更に紫外線吸収剤0.01～5重量%、必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%配合することにより本願発明のリニメント剤を得ることができる。

尚、上記処方例及び製造例は単なる一例であり当然公知のリニメントの製造法で本願発明のリニメント剤は得ることができるものである。又、配合組成においても公知のリニメント剤の薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤を配合することにより、簡単に本願発明のリニメント剤を得ることができる。尚、本願発明のリニメント剤において必要に応じpH調整の為の中和剤あるいはメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース等の粘性付与剤、かぶれ防止剤、又はその他の添加物（例：サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハツカ油、トウガラシエキス、ノニル酸ワニリルアミド、チモール、クロタミトン、エイゾン®、炭酸プロピレン、ジイソプロピルアジベート等）を配合することもできる。

又、点眼剤及びエアゾール剤等においても、紫外線吸収剤0.01～5重量%、又は必要に応じ抗酸化剤0.01～5重量%を、配合することにより本願発明の点眼剤、エアゾール剤を得ることができる。

尚、これらの製造方法は従来公知の方法で十分であり、又配合組成は公知の製剤における薬効成分をケトプロフェンに置換し、それに紫外線吸収剤、又は必要に応じ抗酸化剤を配合することにより本願発明の前記製剤を得ることができる。

以上詳述した如く、本願発明はケトプロフェン含有の外用経皮製剤に、紫外線吸収剤及び必要に応じて抗酸化剤を配合することを特徴とするもの

であるが、本願発明によると有効成分であるケトプロフェンの光分解を防止できるので下記のような効果を有するものである。

- 1 光の影響によって発生する分解物が著しく抑制される。
- 2 着色防止効果が顕著である。
- 3 かゆみ、かぶれ及びその他の皮膚アレルギー等の副作用が著しく緩和される。
- 4 皮膚吸収による皮膚毒性が低くなる。
- 5 光照射における皮膚損傷等の副作用が著しく緩和される
- 6 長期間保存しても製剤が安定に保たれ、変質することがなく、且つ使用感等が最初の状態で常に保たれる。

15 括弧、ここで本願発明に関連する従来技術について説明すると、ケトプロフェンを含有する外用経皮製剤において紫外線吸収剤又は必要に応じて抗酸化剤を配合した例、又はそれを示唆した例は世界ではなく、安定化という目的の為にこれを配合したのは本願発明者が最初になし得たことである。

以下、前述した本願発明の効果をさらに説明するため試験例を、又は本願発明を更に具体的に説明するため実施例を示す。

試験例 1

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0重量%のゲル剤を実施例1に記載された方法で得た。これらのゲル剤をガラス板に薄く塗布したのち、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフによって測定した。その結果を表1に示す。

表 1

| ゲル剤の種類 | ケトプロフェンの残存率(%) |
|---------------------------------|----------------|
| 0%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤 | 23 |
| 0.1%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤 | 29 |
| 0.2%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤 | 44 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

| ゲル剤の種類 | ケトプロフェンの残存率(%) |
|---------------------------------|----------------|
| 0.5%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤 | 74 |
| 1.0%2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合のゲル剤 | 90 |

試験例 2

後述する実施例1のゲル剤と、実施例1に記載の方法と同様の方法で製造した2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤を、各々透明のガラス容器に入れ日光にあて、1日、3日、5日、7日間後の着色の度合を観察した。その結果を表2に示す。

表 2

| 試料 期間 | 実施例1 のゲル剤 | 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンを配合していないゲル剤 |
|----------|--------------|----------------------------------|
| 1日 | 変化なし | 微黄色 |
| 3日 | 変化なし | 黄色 |
| 5日 | 変化なし | 黄色 |
| 7日 | 微黄色 | 黄褐色 |

試験例 3

実施例16に記載の方法と同様の方法で、シノキサート、2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、アントラニル酸メチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル配合の軟膏剤を1.0重量%配合した各種軟膏剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及び γ -トコフェロール各1.0重量%配合した軟膏剤、紫外線吸収剤又は抗酸化剤を配合しない軟膏剤を得た。これらを室温にて室内（直射日光を受けにくい場所）に1週間放置しその後ケトプロフェンの残存量を液体クロマトグラフィーによって測定した。その結果を表3に示す。

表 3

| ゲル剤の種類 | ケトプロフェンの残存量(%) |
|---|----------------|
| シノキサート配合の軟膏剤 | 73 |
| 2,2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤 | 83 |
| アントラニル酸メチル配合の軟膏剤 | 63 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン配合の軟膏剤 | 87 |
| p-ジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル配合の軟膏剤 | 64 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸配合の軟膏剤 | 80 |
| サリチル酸フェニル配合の軟膏剤 | 65 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン及び γ -トコフェロール配合の軟膏剤 | 95 |
| 紫外線吸収剤及び抗酸化剤を全く配合していない軟膏剤 | 51 |

試験例 4

2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量が0%、0.1%、0.2%、0.5%、1.0%重量%の各種製剤を実施例に示した方法で得た。これらの製剤をガラス板に塗布又は貼付し、直射日光が十分に照射しうる場所へ放置し、8時間後のケトプロフェンの残存率(%)を液体クロマトグラフィーによつて測定した。その結果を表4に示す。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

表 4

| 実施例 | 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノンの配合量(%) | | | | |
|------------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 0.5 | 1.0 |
| 実施例29の製剤(ゲルクリーム) | 35 | 39 | 50 | 75 | 88 |
| 実施例13の製剤(リニメント) | 24 | 27 | 39 | 65 | 77 |
| 実施例30の製剤(湿布剤) | 80 | 82 | 85 | 94 | 95 |
| 実施例40の製剤(エアゾール) | 30 | 34 | 51 | 70 | 83 |
| 実施例52の製剤(貼付剤) | 69 | 74 | 80 | 88 | 91 |

実施例 1

カルボキシビニルポリマー【ハイビス和光104:和光純薬工業㈱製】2部を精製水25部に膨潤させた。これに、エチルアルコール40部及びジイソプロピルアジベート2部にケトプロフェン3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。更に、これにヒドロキシプロビルセロース2部をプロビレングリコール15部に溶解したものを加え攪拌した後、ジイソプロパノールアミン2.5部を精製水8部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 2

カルボキシビニルポリマー【ハイビス和光104:和光純薬工業㈱製】1.5部を精製水25.1部に膨潤させた。これにエチルアルコール20部及び炭酸プロピレン10部にケトプロフェン1部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部を溶解した溶液を加え攪拌した。さらにヒドロキシプロビルセルロース2部をプロビレングリコール30部に溶解したものを加えて攪拌した後、トリエタノールアミン0.2部を精製水10部に溶解したものを加え全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 3

カルボキシビニルポリマー【ハイビス和光104:和光純薬工業㈱製】2.5部を精製水21部に膨潤させた。これにエチルアルコール40部及びジイ

ソプロピルアジベート3部にケトプロフェン5部及び2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン(一般名:ベンゾレソルシノール)1.0部を溶解した溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロビルセルロース1部を1,3-ブチレングリコール15部に溶解したものを加えて攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水8.5部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 4

カルボキシビニルポリマー【ハイビス和光104:和光純薬工業㈱製】2部を精製水21部に膨潤させた。これにエチルアルコール43部及びジイソプロピルアジベート3部にケトプロフェン2部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、更にアートコフェロール1.0部を溶解した溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロビルセルロース2部をプロビレングリコール16部に溶解したものを加え攪拌後、ジイソプロパノールアミン2.5部を精製水7部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 5

カルボキシビニルポリマー【ハイビス和光104:和光純薬工業㈱製】2.5部を精製水18部に膨潤させた。これにエタノール43部及びクロタミトン3部にケトプロフェン3部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。更にヒドロキシプロビルセルロース1部を1,3-ブチレングリコール15部に溶解したものを加えて攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水10.8部に溶解したものを加え、更にブチルヒドロキシアニソール0.2部を加え全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 6

カルボキシビニルポリマー【ハイビス和光104:和光純薬工業㈱製】1部を精製水25部に膨潤させた。これにエタノール40部、プロビレングリコール10部及びケトプロフェン1部、更に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を溶解した溶液を加え攪拌した。つぎにジイソプロパノールアミン1.1部を精製水21.4部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌し

THIS PAGE BLANK (USPTO)

17

て消炎鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 7

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104: 和光純薬工業製〕2.2部を精製水30部に膨潤させた。これにエチルアルコール35部及びジイソプロピルアジベート3部にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びジブチルヒドロキシトルエン0.1部を溶解した溶液を加え攪拌した。

更に、これにヒドロキシプロピルセルロース1部をプロピレングリコール13部に溶解したものを加え攪拌した後、ジイソプロパノールアミン3部を精製水9.2部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消化鎮痛ゲル剤を得た。

実施例 8

ケトプロフェン7部をエタノール52部に溶解せしめ、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を加えた。次にジイソプロピルアジベート40部を加え、全体が均一になるよう十分に攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 9

ケトプロフェン1部をエタノール38部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、プロピレングリコール12部、メチルセルロース0.8部及びセバシン酸ジエチル2部を加え十分に攪拌分散を行なつた。これに水酸化カリウム0.07部を精製水45.63部に溶解した溶液を攪拌しながら加え、全体が均一になるまで攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 10

ケトプロフェン3部をエタノール40部に溶解し、その中に2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン(一般名: ベンゾレゾルシノール)1部、ブチレングリコール10部、セバシン酸ジエチル2部、メチルセルロース0.8部を加え十分に攪拌分散を行なつた。これに水酸化カリウム0.07部を精製水43.13部に溶解した溶液を攪拌しながら加え、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 11

ケトプロフェン2部をエタノール49部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.6部、アジピン酸ジイソプロピル30

18

部、7-オクトエロール1部及びヒドロキシプロピルセルロース1.5部を加えて攪拌分散させ、更に、これに水15.9部を加え、全体が均一になるまで攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 12

ケトプロフェン0.5部、プロピレングリコール10部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.2部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)10部、クロタミトン0.5部にアセトン20部、エチルアルコール20部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水10部を加え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 13

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、7-オクトエロール1部、クロタミトン1部及びポリエチレングリコール400を10部、更にエタノール50部を加えてケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にイソプロピルアルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 14

ケトプロフェン2部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.7部、モノラウリン酸ポリエチレングリコール(10E.O.)15部、クロタミトン2部、アジピン酸ジイソプロピル4部に、8-アセチル化庶糖変性アルコールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 15

ケトプロフェン1部、プロピレングリコール10部および2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部にエタノール70部を加えケトプロフェンを溶解したのち、水5部を加え、更にエタノールを加えて全量を100部とし、消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 16

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、セバシン酸ジエチル10部、鯨ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン81.45部、バラオキシ安息香酸ブチル0.05部を混合し、加熱融解して40~100°Cに保つた。透明融解液となつた後、ホモミキサーで全体が均一になるよう混合した。その後攪拌しながら室温まで冷

THIS PAGE BLANK (USPTO)

却して油性の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 17

ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、γ-トコフェロール1部、セバシン酸ジエチル10部、鯨ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム4部、白色ワセリン75.95部、バラオキシ安息香酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 18

ケトプロフェン1部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ミリスチン酸イソプロピル10部、鯨ロウ4部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム2部、白色ワセリン82.5部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 19

ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部、セバシン酸ジエチル10部、鯨ロウ5部、ポリオキシエチレンラウリルエーテルリン酸ナトリウム5部、白色ワセリン73.95部、バラオキシ安息香酸ブチル0.05部を混合した。以下、実施例16と同様な方法で消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 20

(A)：ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ステアリルアルコール4部、流動パラフィン4部、セタノール4部、白色ワセリン15部、ポリオキシエチレンセチルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40～100℃に保つた。

一方、(B)：水69.3部を40～100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 21

(A)：ケトプロフェン3部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、γ-トコフェロール1部、セトステアリルアルコール10部、流動パラフィン5部、白色ワセリン10部、ポリオキシエチレンラウリルエーテル2.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40～100℃に保つた。

一方、(B)：水67.3部を40～100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化した。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 22

(A)：ケトプロフェン5部、2ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸0.8部、セタノール4部、ステアリルアルコール4部、白色ワセリン15部、流動パラフィン4部、ポリオキシエチレンセチルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40～100℃に保つた。

一方、(B)：水65部を40～100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 23

(A)：ケトプロフェン1部、シノキサート0.8部、ジ-tert-ブチルヒドロキシトルエン0.5部、セタノール4部、白色ワセリン10部、流動パラフィン7部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル2部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合し、加熱融解して40～100℃に保つた。

一方、(B)：水74.5部を40～100℃に保ち、(A)の融解液を(B)に加えホモミキサーで全体が均一になるまで攪拌混合し、乳化する。乳化後、よく攪拌しながら室温まで冷却して乳剤性基剤の消炎鎮痛軟膏剤を得た。

実施例 24

カルボキシビニルポリマー〔カーボボール940(グッドリッヂケミカル社製)〕1部を水65部に膨潤させた。一方、ミリスチン酸イソプロピル10部とエタノール5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.8部を混合し、これにケトプロフェン3部を溶解した後、更に、ポリエチングリコールモノステアレート〔ニッコールMYS-40(日光ケミカルズ社製)〕1部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を水11部に溶解したものを添加し、全体が均一になまる

THIS PAGE BLANK (USPTO)

で十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 25

カルボキシビニルポリマー〔ハイビス和光104(和光純薬工業製)〕1部を水55部に膨潤させた。一方、パルミチン酸イソプロピル10部、セバシン酸ジエチル10部、2',2'-ジヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.2部及びアートコフェロール0.5部を混合し、これにケトプロフェン1部を溶解した後、更に、ポリオキシエチレンセチルエーテル〔ニツコールBC-20TX(日光ケミカルズ社製)〕2部、炭酸プロピレン10部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部を混合した。これを前記の水を膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した。乳化後、水酸化ナトリウム0.1部を水10部に溶解したものと添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 26

ケトプロフェン1部をグリセリン5部に懸濁し、カルボキシビニルポリマー〔カーポボール940(グッドリッヂケミカル社製)〕1部、精製水89.1部を加えて攪拌、膨潤させた後、ジイソプロパノールアミン0.4部を加えてゲル化させた。これに中鎖脂肪酸トリグリセライド(ODO®、日清製油社製)3部及び2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部を添加混合して、消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 27

(A): ケトプロフェン1部をハツカ油1部に50~80℃に加温して溶解した。これにステアリン酸5部、セタノール5部、流動パラフィン15部、白色ワセリン3部、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート2部、ソルビタンモノステアレート0.6部及びバラオキシ安息香酸プロピル0.05部を加え、これを水浴上で約50~80℃に加温し、混合した。

一方、(B)バラオキシ安息香酸メチル0.05部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部、トリエタノールアミン10%水溶液3部、ラウリル硫酸ナトリウム0.1部及び精製水63.7部を水浴上で50~80℃に加温し、溶解した。(B)を(A)溶液に加え、十分に攪拌したあと冷却して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 28

(A): グリセリンモノステアレート20部、ポリオキシエチレングリセリルモノオレエート4部を混合し、50~70℃に保ちながらかきませ、これにケトプロフェン5部、ブチルハイドロキシアニソール0.02部及び2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン1部を加えよく混合した。

一方、(B): 精製水62.83部にバラオキシ安息香酸メチル0.15部を溶解し、グリセリン7部を加えた。(B)に(A)の油層を少しずつ加え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 29

ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部、イソプロピルミリステート10部を溶解し、更にエタノール5部、カルボキシビニルポリマー1.5部を精製水50部に膨潤したもの及びポリオキシエチレン(55)モノステアレート1部を精製水10部に溶解したものを添加して均一になるまで十分攪拌した。その後、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド3部を精製水10部に溶解したもの、及び精製水8部を加え、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 30

20 (A): ゼラチン5部、ソルビトール10部、カオリン7部、精製水44部を混合機に入れ、約50~60℃にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン25部、ポリアクリル酸ソーダ3部、カルボキシメチルセルロース3.5部の分散液を投入し、攪拌混合し均一な練合物を得た。

30 (B): 水浴上にてクロタミトン1部、2-ヒドロキシー4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びケトプロフェン1部を加温混合攪拌し、均一な溶解液を得た。次に(A)に(B)を投入、攪拌し均一な練合物を得た。これを展延機を用いて厚さ2mmに塗布、この後ポリプロピレンフィルムに覆い、所望の大きさに切断して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 31

精製水46.5部、ゼラチン8部、ケイ酸アルミニウム10部、ポリビニルアルコール3.5部を混合機に入れ、約50~60℃にて溶解し、均一な分散液を得た。これにあらかじめ調製しておいたグリセリン25部、カルボキシメチルセルロース3部の分

THIS PAGE BLANK (USPTO)

散液を投入、攪拌混合し、均一な練合物を得た。次にこの混合物にケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を投入、攪拌混合し、均一な練合物を得た。これを展延機を用いて厚さ1mmに塗布、この後ポリエチレンフィルムにて覆い、所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 32

| | |
|---------------------------|-------|
| (1) ケトプロフェン | 1部 |
| (2) ゼラチン | 6部 |
| (3) ポリビニールアルコール | 1部 |
| (4) ポリアクリル酸ナトリウム | 3部 |
| (5) カルボキシビニルポリマー | 5部 |
| (6) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.5部 |
| (7) グリセリン | 44.5部 |
| (8) 水 | 39部 |
| 合計 | 100部 |

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消化鎮痛湿布剤を得た。

実施例 33

| | |
|---------------------------|-------|
| (1) ケトプロフェン | 2部 |
| (2) ポリアクリル酸 | 4部 |
| (3) 硫酸アルミニウム | 1部 |
| (4) グリセリン | 24部 |
| (5) ゼラチン | 4部 |
| (6) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 1部 |
| (7) 水 | 64.0部 |
| 合計 | 100部 |

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 34

| | |
|---------------------------|------|
| (1) ポリアクリル酸ナトリウム | 1部 |
| (2) トリエタノールアミン | 1部 |
| (3) ツウイーン80 | 70部 |
| (4) ブロビレングリコール | 8部 |
| (5) ケトプロフェン | 5部 |
| (6) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 2部 |
| (7) 水 | 13部 |
| 合計 | 100部 |

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 35

| | |
|-------------------------------|------|
| 5 (1) ケトプロフェン | 0.5部 |
| (2) ハツカ油 | 3部 |
| (3) 2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.5部 |
| (4) サリチル酸グリコール | 3部 |
| (5) カオリン | 52部 |
| (6) グリセリン | 41部 |
| 合計 | 100部 |

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 36

| | |
|---------------------------|-------|
| (1) ケトプロフェン | 1部 |
| (2) ベンジルアルコール | 1部 |
| (3) ポリソルベート80 | 2部 |
| (4) 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.5部 |
| (5) 酸化亜鉛 | 8部 |
| (6) ポリエチレングリコール400 | 3部 |
| (7) ゼラチン | 3部 |
| (8) ポリアクリル酸ナトリウム | 1部 |
| (9) ソルビット液(70%) | 15部 |
| (10) グリセリン | 10部 |
| (11) カルボキシビニルポリマー | 1部 |
| (12) カルボキシメチルセルロースナトリウム | 2部 |
| (13) 精製水 | 52.5部 |
| 合計 | 100部 |

上記各成分を実施例30及び31に記載と同様な方法で混合し、その後支持体上に展延して、消炎鎮痛湿布剤を得た。

実施例 37

ポリエチレングリコールモノステアレート2.35部、さらしミツロウ7部に中鎖脂肪酸トリグリセリド85.15部を加え、約60~70°Cに加温し溶解混合した。これにケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部を加え、更に75~85°Cまで加温し、攪拌しながら完全に溶解させた。溶解後、直ちに40°C前後に急冷し、同温度に保ちながら脱泡した後、ソフトゼラチンカ

THIS PAGE BLANK (USPTO)

プセル充填機を用いてカプセル充填して、消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例 38

ポリエチレングリコール400を5部、さらしミツロウ8部、ソルビタンセスキオレエート3.49部に中鎖脂肪酸トリグリセリド80部を加え、約60~70°Cに加温し、溶解混合した。これにケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、ジブチルヒドロキシトルエン0.01部を加え、更に75~85°Cまで加温し、搅拌しながら完全溶解させた。以下、実施例37に記載と同様な方法で消炎鎮痛坐剤を得た。

実施例 39

カンフル4.5部、メントール4部、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部をエタノール32.5部に溶解し、これに水26部を加えたものをエアゾール容器に充填し、次いでタルク4部を加えた原液を調製し、噴射剤としてジメチルエーテル13部と液化石油ガス12部との混合物を圧入したのち、ステム孔径0.4mmのバルブ孔径0.6mmのペーパータップ径0.4mmのバルブを装着し、次いで孔径0.4mmのメカニカルブレークアップ付のボタンを装着して消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例 40

カンフル4.5部、ジフェンヒドラミン0.4部、メントール4.5部、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びアートコフェロール1部をエタノール30.1部に溶解し、これに水24部を加えたものをエアゾール容器に充填し、次いでジメチルエーテル25部と液化石油ガス9部との混合物を圧入した。以下、実施例39に記載と同様な方法で消炎鎮痛エアゾール剤を得た。

実施例 41

| | |
|-----------------------|--------|
| ケトプロフェン | 0.1部 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.05部 |
| 白色ワセリン | 10部 |
| 流動パラフィン | 89.85部 |
| 全量 | 100部 |

上記各成分を均一になるまで搅拌して、消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 42

| | |
|-----------------------|------|
| ケトプロフェン | 0.5部 |
| ホウ酸 | 1.6部 |
| ホウ砂 | 適量 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.1部 |
| 水 | 残量 |
| 全量 | 100部 |

上記各成分を均一になるまで搅拌し、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 43

| | |
|-----------------------|-------|
| ケトプロフェンナトリウム | 0.5部 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.1部 |
| アルギニン | 0.32部 |
| IN塩酸 | 適量 |
| 水 | 全量 |
| | 100部 |

上記各成分を均一になるまで搅拌して、pH7.4の消炎鎮痛点眼剤を得た。

実施例 44

| | |
|--|----|
| ステレン-イソブレン-ステレンテレブロツク共重合体(カリフレックスTR1107、シエル化学社製)12部、ステレン-イソブレン-ステレンラジアルテレブロツク共重合体(ソルブレンμ18、フイリップス・ペトロリアム社製)8部、水添ロジンエステル(エステルガムH、荒川化学製)12部、ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード2号-N、荒川化学製)3部、流動パラフィン(クリストール355、エツソスタンダード石油製)57.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150°C)を約120°Cまで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン2.5部を添加、混合して均一なものとした。 | 20 |
| ジアルテレブロツク共重合体(ソルブレンμ18、フイリップス・ペトロリアム社製)8部、水添ロジンエステル(エステルガムH、荒川化学製)12部、ロジン変性マレイン酸樹脂(マルキード2号-N、荒川化学製)3部、流動パラフィン(クリストール355、エツソスタンダード石油製)57.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150°C)を約120°Cまで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン2.5部を添加、混合して均一なものとした。 | 25 |
| 150°C)を約120°Cまで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン2.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて不織布上に厚さ約50μに展延した後、離型処理を施した剥離紙で覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。 | 30 |
| 実施例 45 | 35 |

| | |
|--|-------|
| ステレン-イソブレン-ステレンテレブロツク共重合体(カリフレックスTR1107、シエル化学社製)22.5部、流動パラフィン(和光純薬製)40 | 22.5部 |
| 43.5部、水添ロジンエステル(エステルガムH、荒川化学製)28部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物(約150°C)を約120°Cまで冷却した後、ケトプロフェン5部及び2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部を添加、混合して均一 | 43.5部 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

なものとした。これを展延機を用いて非起毛の布の支持体上に厚さ約50μに展延した後、ポリエレンフィルムで覆い所望の大きさに切断し消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 46

ステレンーイソブレンースチレンテレプロック共重合体（カリフレックスTRI107、シェル化学社製）20部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード社製）40部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）12部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）18部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cに冷却した後、ケトプロフェン5部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部及びアートコフェロール4部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いてスフ上に厚さ約90μに展延した後、離型処理を施したポリプロビレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 47

ステレンーイソブレンースチレンテレプロック共重合体（カリフレックスTRI107、シェル化学社製）22部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード社製）42部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）27.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cに冷却した後、ケトプロフェン5部、2, 2-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1.5部及びアートコフェロール2部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて離型紙上に厚さ50μに展延、冷却後、厚さ60μのポリエチレンフィルム上に転写し、所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 48

ステレンーイソブレンースチレンラジアルテレプロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ペトロリアム社製）28.5部、流動パラフィン（クリストール355、エツソスタンダード石油社製）37.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）23部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）6部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cに冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1

部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて不織布上に厚さ約50μに展延した後、ポリプロビレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 49

ステレンーイソブレンースチレンラジアルテレプロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ペトロリアム社製）25部、ステレンーブタジエンースチレンラジアルテレプロック共重合体10（ソルブサンT-431、旭化成社製）2部、流動パラフィン（クリストール70、エツソスタンダード石油社製）41.5部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）18.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）11部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cに冷却した後、ケトプロフェン1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸1部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布上に厚さ約90μに展延した後、ポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 50

ステレンーイソブレンースチレンラジアルテレプロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ペトロリアム社製）16部、ステレンーブタジエンースチレンラジアルテレプロック共重合体（ソルブサンT-414、日本エラストマー社製）1.5部、流動パラフィン（クリストール70、エツソスタンダード石油社製）41.5部、ロジン変性マレイン酸樹脂（マルキード2号-N、荒川化学製）25部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cに冷却した後、ケトプロフェン3部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1.5部、1-メントール6.5部、dl-カナルフル5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1mmに展延した後、表面をセロファンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 51

ステレンーイソブレンースチレンラジアルテレプロック共重合体（ソルブレン418、フィリップス・ペトロリアム社製）21部、流動パラフィン（和光純業製）45.5部、ロジン変性マレイン酸樹

THIS PAGE BLANK (USPTO)

脂（マルキード2号-N、荒川化学製）20部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）2部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cに冷却した後、ケトプロフェン4部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン3部、トウガラシエキス4.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて起毛布の上に厚さ約1mmに展延した後、表面をポリエチレンフィルムで覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 52

ステレン-イソブレン-ステレンテレブロック共重合体（カリフレックスTR-1107、シエル化学社製）35部、流動パラフィン（クリストール-355、エツソスタンダード社製）35部、水添ロジンエステル（エステルガムH、荒川化学製）16.5部を窒素ガス気流中で溶解し、この溶解物（約150°C）を約120°Cまで冷却した後、ハツカ油3部、ケトプロフェン2部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、7-トコフェロール3部、1-メントール3部、dL-カンフル1部、チモール0.5部を添加、混合して均一なものとした。これを展延機を用いて25μポリエステルフィルム上に塗布した。その後離型処理した剥離紙で覆い所望の大きさに切って消炎鎮痛貼付薬を得た。

実施例 53

カルボキシビニルポリマー〔カーボボール940（グッドリッヂケミカル社製）〕1部を水61.3部に膨潤させた。一方、クロタミトン5部、2-オクチルドデカノール10部、プロビレングリコール5部、ポリオキシエチレン(20)セチルエーテル〔ニッコールBC-20TX〕3部を混合し、これに2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部及びケトプロフェン3部を加え70~80°Cに加熱して溶解した。これを室温まで冷却した後、前記の水に膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した後、ジイソプロパノールアミン1部を水10部に溶解したものと添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 54

カルボキシビニルポリマー〔カーボボール940（グッドリッヂケミカル社製）〕1部を水54.3部に膨潤させた。一方、セバシン酸ジホソプロピル10部、2-ヘキシルデカノール10部、1,3-ブチレングリコール5部、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油〔ニッコール、HCO-60〕5部を混合し、これに2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部、バラオキシ安息香酸メチル0.2部、及びケトプロフェン3部を加え、70~80°Cに加熱溶解した。これを室温まで冷却した後、前記の水に膨潤させたカルボキシビニルポリマーに添加し、ホモミキサーで均一に乳化した後、ジイソプロパノールアミン1部を水10部に溶解したものと添加し、全体が均一になるまで十分に攪拌して消炎鎮痛クリーム剤を得た。

実施例 55

ケトプロフェン3部をリナリル変性アルコール35部に溶解し、その中に2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン1部、ポリオキシエチレンオレイルエーテル5部、ハツカ油0.5部を加え、更に精製水を加えて全量を100部とし、全体が均一になるまで十分攪拌して消炎鎮痛リニメント剤を得た。

実施例 56

(A)：ゼラチン5部、ソルビトール10部、ポリビニルアルコール3部、カオリン5部、精製水44.4部を混合機内に入れ、約50~60°Cにて溶解、均一なる分散液を得る。これにあらかじめ調整しておいたグリセリン25部、ポリアクリル酸ソーダ3部、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体3部の分散液を投入し、攪拌混合し均一な練合物を得た。

(B)：水浴上にてハツカ油1部、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン0.5部及びケトプロフェン0.1部を加温混合し均一な溶解液を得る。

次に(A)に(B)を投入、攪拌し均一な練合物を得た。これに展延機を用いて厚さ1mm(メリヤス布地)に塗布。この後、ポリプロビレンフィルムにて覆い所望の大きさに切断して消炎鎮痛湿布剤を得た。

THIS PAGE BLANK (USPTO)